



A DOCPHOENIX

☐ TRNA \_\_\_\_\_  
Transmittal New Application

☐ SPEC \_\_\_\_\_  
Specification

☐ CLM \_\_\_\_\_  
Claims

☐ ABST \_\_\_\_\_  
Abstract

☐ DRW \_\_\_\_\_  
Drawings

☐ OATH \_\_\_\_\_  
Oath or Declaration

☐ ADS \_\_\_\_\_  
Application Data Sheet

☐ A... \_\_\_\_\_  
Amendment Including Elections

☐ A.PE \_\_\_\_\_  
Preliminary Amendment

☐ REM \_\_\_\_\_  
Applicant Remarks in Amendment

☐ IDS \_\_\_\_\_  
IDS Including 1449

☐ 371P \_\_\_\_\_  
PCT Papers in a 371P Application

☐ FOR \_\_\_\_\_  
Foreign Reference

☐ NPL \_\_\_\_\_  
Non-Patent Literature

☐ FRPR 37 \_\_\_\_\_  
Foreign Priority Papers

☐ ARTIFACT \_\_\_\_\_  
Artifact

☐ LET. \_\_\_\_\_  
Misc. Incoming Letter

☐ IMIS \_\_\_\_\_  
Misc. Internal Document

☐ TRREISS \_\_\_\_\_  
Transmittal New Reissue Application

☐ PROTRANS \_\_\_\_\_  
Translation of Provisional in Nonprovisional

☐ BIB \_\_\_\_\_  
Bib Data Sheet

☐ WCLM \_\_\_\_\_  
Claim Worksheet

☐ WFEE \_\_\_\_\_  
Fee Worksheet

☐ APPENDIX \_\_\_\_\_  
Appendix

☐ COMPUTER \_\_\_\_\_  
Computer Program Listing

☐ SPEC NO \_\_\_\_\_  
Specification Not in English

☐ N417 \_\_\_\_\_  
Copy of EFS Receipt Acknowledgement

☐ CRFL \_\_\_\_\_  
Computer Readable Form Transfer Request Filed

☐ CRFS \_\_\_\_\_  
Computer Readable Form Statement

☐ SEQLIST \_\_\_\_\_  
Sequence Listing

☐ SIR. \_\_\_\_\_  
SIR Request

☐ AF/D \_\_\_\_\_  
Affidavit or Exhibit Received

☐ DIST \_\_\_\_\_  
Terminal Disclaimer Filed

☐ PET. \_\_\_\_\_  
Petition

☐ END JOB☐ DUPLEX



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 30 750.4

**Anmeldetag:** 09. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer  
Anticholinergika und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten

**IPC:** A 61 K 31/535

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. März 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the President of the German Patent and Trademark Office.

Walner

## Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis  
5 neuer Anticholinergika und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren  
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

### Beschreibung der Erfindung

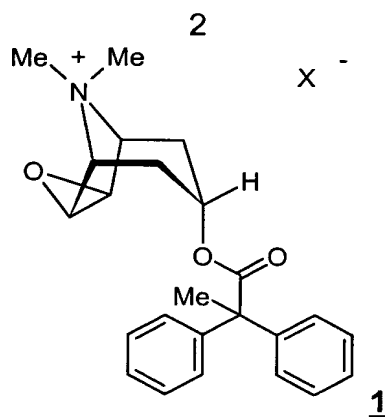
Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis  
10 neuer Anticholinergika und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren  
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,  
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen  
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder  
mehrere, bevorzugt ein neues Anticholinergikum der Formel 1 gemeinsam mit einem  
oder mehreren, bevorzugt einem NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten 2 zur Anwendung  
gelangen. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen  
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der  
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner  
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde  
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des  
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche  
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen  
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation  
innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation  
30 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß  
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer  
einzigen Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der  
35 Formel 1



worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet zur Anwendung.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

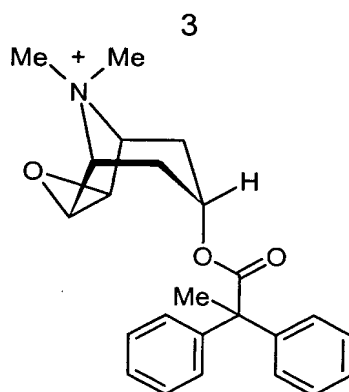
Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel 1, in dem X<sup>-</sup> für Bromid steht.

Die Salze der Formel 1 sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 02/32899 bekannt.

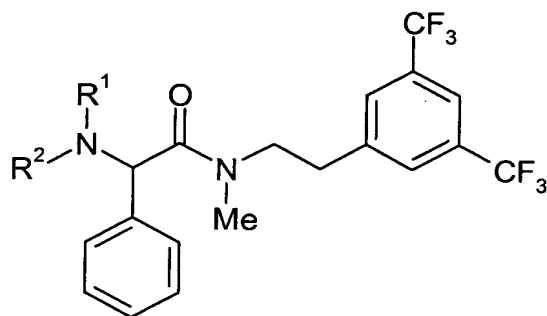
Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das pharmakologisch aktive Kation der Formel



durch Verwendung der Bezeichnung 1' zu erkennen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf das Kation 1' mit ein.

- 5 Ein im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die erfindungsgemäß einsetzbaren Salze 1 schließt gegebenenfalls erhältlichliche Hydrate und Solvate dieser Verbindungen mit ein.

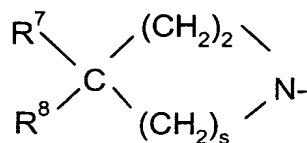
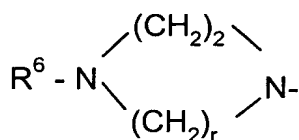
- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid (BIIF 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968(Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, 15 MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, Aprepitant (MK-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3



3

20 worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



5

bilden, worin r und s 2 oder 3 sind;

10

$\text{R}^6$  H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Propinyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Amino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, N-Methylpiperidiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

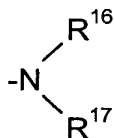
15

$\text{R}^7$  eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

(a) Hydroxy

(b) 4-Piperidinopiperidyl,

(c)



20

worin  $\text{R}^{16}$  und  $\text{R}^{17}$  unabhängig voneinander

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Phenyl(C<sub>1</sub>-

25

C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

$\text{R}^8$  H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der

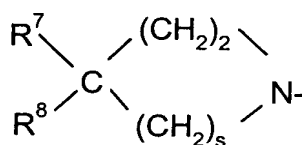
Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

30

Die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 3 sind beispielsweise aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 96/32386, WO 97/32865 und WO 02/32865 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

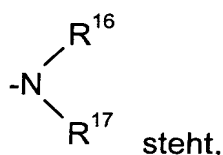
Bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin

- 5  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



- 10 bilden, worin s 2 oder 3 ist;

$R^7$  für eine Gruppe



15

worin  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander

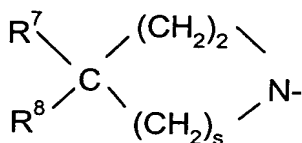
H,  $(C_1-C_4)$ Alkyl,  $(C_3-C_6)$ Cycloalkyl, Hydroxy $(C_2-C_4)$ alkyl, Dihydroxy $(C_2-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_3)$ Alkoxy $(C_2-C_4)$ alkyl, Phenyl $(C_1-C_4)$ alkyl oder Di $(C_1-C_3)$ alkylamino $(C_2-C_4)$ alkyl sind,

20

$R^8$  H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

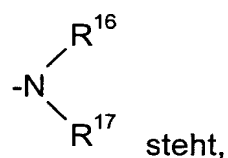
- 25 Besonders bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus BIIF1149 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



30

bilden, worin s 2 ist und

R<sup>7</sup> für eine Gruppe



5

worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

R<sup>8</sup> H bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und

10 Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind als Verbindungen 2 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-

15 phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-

20 und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

25 Von besonderer Bedeutung ist das N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, bevorzugt in Form seines (S)-Enantiomers, gegebenenfalls in Form der Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form seiner Racemate.

30

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl

35 (tert. Butyl), etc.. Dabei sind von den Definitionen Propyl, Butyl und Pentyl die



jeweiligen isomeren Reste stets mit umfaßt. Hydroxy- oder Dihydroxyalkylgruppen stellen Alkylgruppen dar, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sind.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden  
 5 verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl etc.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen  
 10 Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cylobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cylopropylethyl, Cyclobutylethyl etc. genannt.

Alkyloxy, welches gegebenenfalls auch als Alkoxy bezeichnet werden kann, steht für  
 15 eine über ein Sauerstoffatom gebundene, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten 2  
 20 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,  
 25 Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleinsäure und Methansulfonat.

30 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ  
 35 dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination nestehend aus 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

- 5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel,  
10 die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weitere Aspekt der vorliegenden  
15 Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur  
20 Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch  
25 simultane oder sukzessive Applikation.

- Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen,  
30 insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

- 35 In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden

5 Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:100 bis 100:1, bevorzugt von 1:80 bis 80:1, 10 liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2- 15 hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4- 20 [cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid sowie den Arylglycinamiderivaten der Formel 3 als NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem 1 und 2 in Verhältnissen von 1:50 bis 50:1, ferner bevorzugt von 1:20 bis 20:1 enthalten sind.

25

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 30 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

35 Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche

Menge an 1' und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist 2, daß die Gesamtdosierung pro

Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. +/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 16,5µg 1' und 25µg 2, 16,5µg 1' und 50µg 2, 16,5µg 1' und 100µg 2, 16,5µg 1' und 200µg 2, 16,5µg 1' und 300µg 2, 16,5µg 1' und 400µg 2, 16,5µg 1' und 500µg 2, 16,5µg 1' und 600µg 2, 16,5µg 1' und 700µg 2, 16,5µg 1' und 800µg 2, 16,5µg 1' und 900µg 2, 16,5µg 1' und 1000µg 2, 33,1µg 1' und 25µg 2, 33,1µg 1' und 50µg 2, 33,1µg 1' und 100µg 2, 33,1µg 1' und 200µg 2, 33,1µg 1' und 300µg 2, 33,1µg 1' und 400µg 2, 33,1µg 1' und 500µg 2, 33,1µg 1' und 600µg 2, 33,1µg 1' und 700µg 2, 33,1µg 1' und 800µg 2, 33,1µg 1' und 900µg 2, 33,1µg 1' und 1000µg 2, 49,5µg 1' und 25µg 2, 49,5µg 1' und 50µg 2, 49,5µg 1' und 100µg 2, 49,5µg 1' und 200µg 2, 49,5µg 1' und 300µg 2,

49,5µg 1' und 400µg 2, 49,5µg 1' und 500µg 2, 49,5µg 1' und 600µg 2, 49,5µg 1' und 700µg 2, 49,5µg 1' und 800µg 2, 49,5µg 1' und 900µg 2, 49,5µg 1' und 1000µg 2, 82,6µg 1' und 25µg 2, 82,6µg 1' und 50µg 2, 82,6µg 1' und 100µg 2, 82,6µg 1' und 200µg 2, 82,6µg 1' und 300µg 2, 82,6µg 1' und 400µg 2, 82,6µg 1' und 500µg 2,  
 5 82,6µg 1' und 600µg 2, 82,6µg 1' und 700µg 2, 82,6µg 1' und 800µg 2, 82,6µg 1' und 900µg 2, 82,6µg 1' und 1000µg 2, 165,1µg 1' und 25µg 2, 165,1µg 1' und 50µg 2, 165,1µg 1' und 100µg 2, 165,1µg 1' und 200µg 2, 165,1µg 1' und 300µg 2, 165,1µg 1' und 400µg 2, 165,1µg 1' und 500µg 2, 165,1µg 1' und 600µg 2, 165,1µg 1' und 700µg 2, 165,1µg 1' und 800µg 2, 165,1µg 1' und 900µg 2, 165,1µg 1' und  
 10 1000µg 2, 206,4µg 1' und 25µg 2, 206,4µg 1' und 50µg 2, 206,4µg 1' und 100µg 2, 206,4µg 1' und 200µg 2, 206,4µg 1' und 300µg 2, 206,4µg 1' und 400µg 2, 206,4µg 1' und 500µg 2 oder 206,4µg 1' und 600µg 2, 206,4µg 1' und 700µg 2, 206,4µg 1' und 800µg 2, 206,4µg 1' und 900µg 2, 206,4µg 1' und 1000µg 2, 412,8µg 1' und 25µg 2, 412,8µg 1' und 50µg 2, 412,8µg 1' und 100µg 2, 412,8µg 1' und 200µg 2,  
 15 412,8µg 1' und 300µg 2, 412,8µg 1' und 400µg 2, 412,8µg 1' und 500µg 2 oder 412,8µg 1' und 600µg 2, 412,8µg 1' und 700µg 2, 412,8µg 1' und 800µg 2, 412,8µg 1' und 900µg 2, 412,8µg 1' und 1000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die  
 20 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 für das Bromid steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:  
 20µg 1 und 25µg 2, 20µg 1 und 50µg 2, 20µg 1 und 100µg 2, 20µg 1 und 200µg 2,  
 20µg 1 und 300µg 2, 20µg 1 und 400µg 2, 20µg 1 und 500µg 2, 20µg 1 und 600µg 2,  
 25 20µg 1 und 700µg 2, 20µg 1 und 800µg 2, 20µg 1 und 900µg 2, 20µg 1 und 1000µg 2, 40µg 1 und 25µg 2, 40µg 1 und 50µg 2, 40µg 1 und 100µg 2, 40µg 1 und 200µg 2, 40µg 1 und 300µg 2, 40µg 1 und 400µg 2, 40µg 1 und 500µg 2, 40µg 1 und 600µg 2, 40µg 1 und 700µg 2, 40µg 1 und 800µg 2, 40µg 1 und 900µg 2, 40µg 1 und 1000µg 2, 60µg 1 und 25µg 2, 60µg 1 und 50µg 2, 60µg 1 und 100µg 2, 60µg 1 und 200µg 2, 60µg 1 und 300µg 2, 60µg 1 und 400µg 2, 60µg 1 und 500µg 2,  
 30 60µg 1 und 600µg 2, 60µg 1 und 700µg 2, 60µg 1 und 800µg 2, 60µg 1 und 900µg 2, 60µg 1 und 1000µg 2, 100µg 1 und 25µg 2, 100µg 1 und 50µg 2, 100µg 1 und 100µg 2, 100µg 1 und 200µg 2, 100µg 1 und 300µg 2, 100µg 1 und 400µg 2, 100µg 1 und 500µg 2, 100µg 1 und 600µg 2, 100µg 1 und 700µg 2, 100µg 1 und 800µg 2,  
 35 100µg 1 und 900µg 2, 100µg 1 und 1000µg 2, 200µg 1 und 25µg 2, 200µg 1 und 50µg 2, 200µg 1 und 100µg 2, 200µg 1 und 200µg 2, 200µg 1 und 300µg 2, 200µg 1 und 400µg 2, 200µg 1 und 500µg 2, 200µg 1 und 600µg 2, 200µg 1 und 700µg 2, 200µg 1 und 800µg 2, 200µg 1 und 900µg 2, 200µg 1 und 1000µg 2, 250µg 1 und 25µg 2, 250µg 1 und 50µg 2, 250µg 1 und 100µg 2, 250µg 1 und 200µg 2, 250µg 1

und 300µg 2, 250µg 1 und 400µg 2, 250µg 1 und 500µg 2, 250µg 1 und 600µg 2, 250µg 1 und 700µg 2, 250µg 1 und 800µg 2, 250µg 1 und 900µg 2, 250µg 1 und 1000µg 2, 500µg 1 und 25µg 2, 500µg 1 und 50µg 2, 500µg 1 und 100µg 2, 500µg 1 und 200µg 2, 500µg 1 und 300µg 2, 500µg 1 und 400µg 2, 500µg 1 und 500µg 2,  
 5 500µg 1 und 600µg 2, 500µg 1 und 700µg 2, 500µg 1 und 800µg 2, 500µg 1 und 900µg 2 oder 500µg 1 und 1000µg 2.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in  
 10 inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der  
 15 genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei  
 20 getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

#### **A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen  
 30 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat)  
 35 oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es  
 5 sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise  
 10 mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen  
 15 Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.  
 20 Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere  
 25 apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

30 Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen. Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein  
 35 Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10

klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

5 Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1' und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

10

**B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten  
15 Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind  
20 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase  
25 sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben bevorzugt.

30

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

35

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.



Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

5

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur

10

Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

20

### **C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und

25

Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60

30

Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur

35

Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder

Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können

5 auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

10

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

15

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml.

Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

20

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole

25 - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten

30 Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie

35 Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu

den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise

- 5 Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

- 10 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

- 15 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

- 20 Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine
- 25 Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

- 30 Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen
- 35 Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer

handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

5

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an  
10 seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 15 - ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

20

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug  
25 genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz  
30 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

35

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur

Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebe-  
 5 in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebe-  
 10 nene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

- 10 Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

- Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das  
 15 Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg  
 20 verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

- In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu  
 25 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

- Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste  
 30 eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

- Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO  
 35 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im

Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

25

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

35

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet,



daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

- 5 Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

### Formulierungsbeispiele

10

#### Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<b>1'-Bromid</b>	200
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid	150
Lactose	12150
<b>Summe</b>	12500

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<b>1'-Bromid</b>	100
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid	125
Lactose	12350
<b>Summe</b>	12500

15

3)

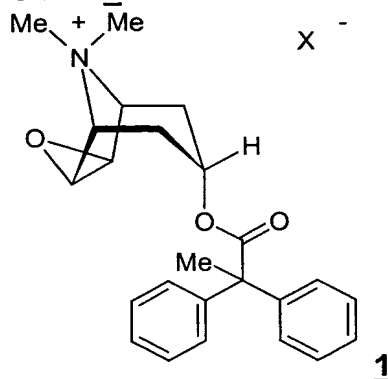
Bestandteile	µg pro Kapsel
<u>1'</u> -Bromid	200
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid	250
Lactose	12250
<b>Summe</b>	12500

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<u>1'</u> -Bromid	200
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid	400
Lactose	24776
<b>Summe</b>	25000

# Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika der Formel 1



worin

$X^-$  ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet,

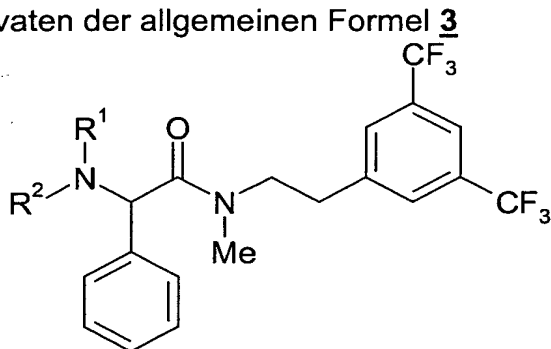
in Kombination mit einem oder mehreren NK1-Rezeptor-Antagonisten (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1  $X^-$  ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat bedeutet..

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1  $X^-$  für Bromid steht.

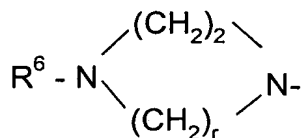
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BILF 1149, CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968 (Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, MK-869, L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den Arylglycinamiderivaten der allgemeinen Formel **3**



3

worin

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem  $N$ , an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel

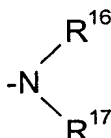

$$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}^8 \end{array} \begin{array}{c} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \\ \text{---} (\text{CH}_2)_s \text{---} \end{array} \text{N-}$$

bilden, worin  $r$  und  $s$  2 oder 3 sind;

$R^6$  H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Propinyl,  
Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Amino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, N-Methylpiperidiny, Pyridyl, Pyrimidinyl,  
Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

$R^7$  eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

- (a) Hydroxy  
(b) 4-Piperidinopiperidyl,  
(c)



worin  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander

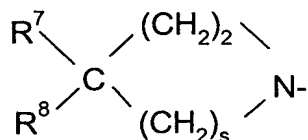
H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-  
C<sub>4</sub>)alkyl sind,

$R^8$  H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der  
Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

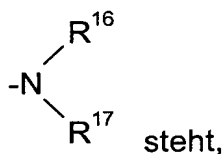
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,  
daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721,  
CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-  
phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-  
methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-  
hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-  
phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-  
(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-  
acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-  
(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-  
(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-  
propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den

Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel **3**, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



bilden, worin s 2 oder 3 ist;

$R^7$  für eine Gruppe



worin  $R^{16}$  und  $R^{17}$  unabhängig voneinander

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

$R^8$  H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß **2** (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid oder ein Säureadditionssalz davon ist.

8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von **1** zu **2** in einem Bereich von 1:100 bis 100:1, bevorzugt von 1:80 bis 80:1 liegen.

9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination **1** und **2** von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.

- 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 5 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 10 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 15 13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 20 14) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12 oder 13.
- 25 15) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 30 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 35 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.

- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 5
- 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, 10 Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 15
- 21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 20
- 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 25
- 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 30
- 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.



- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoessäure und Benzoaten enthält.
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.

- 33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 14 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 5 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 10 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 15 36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

### **Zusammenfassung**

- Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und NK1-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren
- 5 Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

FIG. 1.

